

ABSTRACT

To identify antigens of the 2D7 antibody, the present inventors cloned the 2D7 antigen. The results suggested that the 2D7 antigen is an HLA class I molecule. Based on this finding, the present inventors examined whether the 2D7 antibody has cell death-inducing activity. Nuclei fragmentation was observed when the 2D7 antibody was cross-linked with another antibody, indicating that cell-death was induced. Further, diabodies of the 2D7 antibody were found to have very strong cell death-inducing activities, even without the addition of another antibody. These results indicate that minibodies of an HLA-recognizing antibody can be used as cell death-inducing agents.

08 APR 2005

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 4 月 22 日 (22.04.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/033499 A1(51) 国際特許分類⁷: C07K 16/18, C12P 21/08,
A61K 39/395, A61P 35/00, 37/02, 43/00地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 川合 重人
(KAWAI, Shigeto) [JP/JP]; 〒412-8513 静岡県 御殿場市
駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka
(JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/013063

(22) 国際出願日: 2003 年 10 月 10 日 (10.10.2003)

(74) 代理人: 清水 初志, 外 (SHIMIZU, Hatsushi et al.); 〒
300-0847 茨城県 土浦市 卸町 1-1-1 関鉄つくばビ
ル 6 階 Ibaraki (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2002-299289
2002 年 10 月 11 日 (11.10.2002) JP(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中
外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI
KAISHA) [JP/JP]; 〒115-8543 東京都 北区 浮間 5 丁
目 5 番 1 号 Tokyo (JP).(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 および

(72) 発明者: 尾崎 修治 (OZAKI, Shuji) [JP/JP]; 〒770-0804
徳島県 徳島市中吉野町 3 丁目 5 0-1 Tokushima (JP).
安倍 正博 (ABE, Masahiro) [JP/JP]; 〒770-0033 徳島県
徳島市南佐古 3 番町 7-1 2 Tokushima (JP).添付公開書類:
— 国際調査報告書

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 土屋 政幸
(TSUCHIYA, Masayuki) [JP/JP]; 〒412-8513 静岡県 御
殿場市 駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会
社内 Shizuoka (JP). 木村 直紀 (KIMURA, Naoki) [JP/JP];
〒412-8513 静岡県 御殿場市 駒門 1 丁目 1 3 5 番2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: CELL DEATH-INDUCING AGENT

(54) 発明の名称: 細胞死誘導剤

(57) **Abstract:** In order to identify an antigen to 2D7 antibody, a 2D7 antigen is cloned. As a result, it is indicated that the 2D7 antigen is an HLA class I molecule. Based on this finding, it is discussed whether the 2D7 antibody has an activity of inducing cell death or not. As a result, nuclear fragmentation is observed by further crosslinking the 2D7 antibody with another antibody, thereby indicating that cell death is induced. It is also clarified that a diabody of the 2D7 antibody has an extremely strong cell death-inducing activity even though no other antibody is added. These results point out that a degradation product of an antibody recognizing HLA is usable as a cell death-inducing agent.

(57) 要約: 本発明者らは、2D7抗体の抗原を同定することを目的として、2D7抗原のクローニングを行った。その結果、2D7抗原はHLA class I分子であることが示唆された。本発明者らは、この知見に基づき、2D7抗体が細胞死誘導活性を有するか否かを検討した。その結果、2D7抗体をさらに別の抗体でクロスリンクすることで核の断片化が観察され、細胞死が誘導されることが分かった。さらに、2D7抗体のDiabodyは、さらに別の抗体を添加しなくても非常に強力な細胞死誘導活性を有することが判明した。以上の結果は、HLAを認識する抗体の低分子化抗体が細胞死誘導剤として利用できることを示している。

WO 2004/033499 A1